

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tamoxifen Orifarm 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller tamoxifencitrat motsvarande tamoxifen 20 mg.

Hjälpämnen med känd effekt: Laktosmonohydrat 216,4 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit eller gråvit, rund, platt tablett med avfasade kanter, präglad ZT 20 på den enda sidan och brytskåra på den andra sidan, diameter 10 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Palliativ och adjuvant behandling av östrogenreceptorpositiv bröstcancer.

4.2 Dosering och administreringssätt

20 - 40 mg en gång per dag, även till äldre. Eventuellt kan dosen delas upp på två doseringstillfällen. I enstaka fall kan ökning av dosen vara nödvändig. I tidig sjukdomsfas rekommenderas idag en behandlingstid på minst 5 år. Kunskapsläget avseende optimal behandlingstid är ännu oklar.

Pediatrisk population

Användningen av tamoxifen till barn rekommenderas inte, då säkerhet och effekt inte har fastställts (se avsnitt 5.1 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Tamoxifen ska inte ges vid amning, se avsnitt 4.6.

4.4 Varningar och försiktighet

Menstruationen kan hämmas hos en del premenopausala kvinnor.

En ökad incidens av endometrie-cancer och uterus sarkom (framför allt maligna Müllerska blandtumörer) har rapporterats vid behandling med tamoxifen. Orsaken till denna effekt är okänd, men kan vara preparatets östrogena egenskaper. Patienter som behandlas eller tidigare behandlats med tamoxifen och rapporterar onormala gynekologiska symtom, speciellt vaginala blödningar, skall snarast undersökas.

Ett antal tumörer, som uppträder på andra ställen än i endometriet eller kolateralt bröst, har rapporterats från kliniska studier där patienter med bröstcancer behandlats med tamoxifen. Ett kausalsamband har ej visats och den kliniska betydelsen av dessa fynd är oklar.

Vid sen mikrokirurgisk bröstrekonstruktion kan tamoxifen öka risken för mikrovaskulära komplikationer i lambåerna.

I studier på premenopausala kvinnor som behandlats med tamoxifen för minskning av risken för bröstcancer eller för behandling av bröstcancer har minskad bentäthet rapporterats. Premenopausala kvinnor som tar Tamoxifen Orifarm ska informeras om åtgärder som upprätthåller skeletthälsan, enligt lokal klinisk praxis.

En okontrollerad klinisk prövning utförd på 28 flickor, i åldrarna 2-10 år, med McCune Albright Syndrom (MAS) som gavs 20 mg tamoxifen 1 gång dagligen i upp till 12 månader, visade att den genomsnittliga livmodersvolymen ökade efter 6 månaders behandling och fördubblades i slutet av den 1-åriga studien. Trots att detta fynd är i linje med tamoxifens farmakodynamiska egenskaper, har ett kausalt samband inte fastställts (se avsnitt 5.1).

Tamoxifen Orifarm innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Det har påvisats i litteraturen att långsamma metaboliserare avseende CYP2D6 har lägre plasmanivåer av endoxifen, en av de viktigaste aktiva metaboliterna av tamoxifen (se avsnitt 5.2). Samtidig medicinering som hämmar CYP2D6 kan leda till minskade koncentrationer av den aktiva metaboliten endoxifen. Potenta CYP2D6-hämmare (t.ex. paroxetin, fluoxetin, kinidin, cinacalcet eller bupropion) bör därför undvikas vid behandling med tamoxifen när så är möjligt (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med behandling med Tamoxifen Orifarm. Vid tidpunkten för förskrivning ska patienten informeras om tecknen och symtomen och noga övervakas avseende hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår, ska behandling med Tamoxifen Orifarm omedelbart avbrytas och alternativ behandling övervägas (efter behov). Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion såsom SJS eller TEN vid användning av Tamoxifen Orifarm får behandling med Tamoxifen Orifarm aldrig sättas in hos patienten igen.

Hos patienter med hereditärt angioödem kan tamoxifen orsaka eller förvärra symtom på angioödem.

Tamoxifen Orifarm vid den rekommenderade dosen kan förlänga QTc-intervallet i elektrokardiogram (EKG) särskilt hos patienter med bakomliggande risker för QT-förlängning, inklusive patienter med hjärtkomorbiditeter eller patienter som för närvarande behandlas med andra läkemedel kända för att förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5). EKG- och elektrolytövervakning rekommenderas hos sådana patienter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombination med warfarin kan kräva dosanpassning.

Tamoxifen i kombination med cytostatika ger en ökad risk för tromboemboliska komplikationer.

Användning av tamoxifen i kombination med en aromatas-hämmare som adjuvant behandling har inte visat förbättrad effekt jämfört med endast tamoxifen.

En fallrapport talar för att tamoxifen kan hämma metabolismen av fenytoin. Kontroll av plasmakoncentrationen av fenytoin rekommenderas vid samtidig användning av tamoxifen.

Den huvudsakliga metabolismen av tamoxifen hos människa utgörs av demetylering, katalyserad av isoenzymet CYP3A4, och samtidig behandling med inducerare eller hämmare av CYP3A4 förväntas minska respektive öka plasmakoncentrationerna av tamoxifen. Vid samtidig behandling med rifampicin (CYP3A4-inducerare) under 5 dagar minskade $C_{\max}$ och AUC för tamoxifen med 55% respektive 86%. Vid längre behandlingstid med rifampicin förväntas $C_{\max}$ och AUC för tamoxifen minska ytterligare. Den kliniska relevansen är inte känd.

En farmakokinetisk interaktion med CYP2D6-hämmare, som medför en minskad plasmanivå om 65-75% av en av tamoxifens mer aktiva former, nämligen endoxifen, har rapporterats i litteraturen. Minskad effekt av tamoxifen har i vissa studier rapporterats vid samtidig användning av vissa SSRI-preparat (t.ex. paroxetin). Eftersom en minskad effekt av tamoxifen inte kan uteslutas, bör samtidig administrering med potenta CYP2D6-hämmare (t.ex. paroxetin, fluoxetin, kinidin, cinacalcet eller bupropion) undvikas när så är möjligt (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Tamoxifen Orifarm vid den rekommenderade dosen kan förlänga QTc-intervallet i elektrokardiogram (EKG) och samtidig användning av Tamoxifen Orifarm och andra läkemedel kända för att förlänga QT-intervallet kan ytterligare förstärka QT-förlängningen. Därför ska försiktighet iakttas vid användning av en sådan kombination, och EKG- och elektrolytövervakning rekommenderas hos sådana patienter (se avsnitt 4.4).

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Tamoxifen ska inte ges under graviditet. Några fall av spontanaborter, fosterdöd och defekter hos nyfödda har rapporterats efter att modern behandlats med tamoxifen. Det finns dock inget etablerat kausalsamband.

I djurförsök har förändringar (speciellt vaginal adenos) liknande dem som rapporterats för t ex diethylstilbestrol och klomifen visats.

Graviditet skall undvikas inom 2 månader från avslutad behandling med tamoxifen. Icke-hormonella kontraceptiva medel bör rekommenderas. Premenopausala kvinnor måste undersökas noggrant för att utesluta graviditet före start av behandling.

Amning

Begränsade data tyder på att Tamoxifen Orifarm och dess aktiva metaboliter utsöndras och ackumuleras över tid i bröstmjolk och läkemedlet rekommenderas därför inte vid amning. Beslutet att antingen avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Tamoxifen Orifarm ska ta i beaktande hur viktigt läkemedlet är för modern.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är osannolikt att tamoxifen skulle påverka förmågan att köra bil eller att sköta maskiner.

Trötthet har dock rapporterats i samband med användning av tamoxifen och medan tröttheten kvarstår måste försiktighet iakttas när man kör bil eller sköter maskiner.

4.8 Biverkningar

Vanligaste biverkan är blodvallningar (10 - 20%), vaginalblödning och -flytningar samt illamående, vätskeretention och hudutslag.

I detta avsnitt definieras biverkningarna enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $\leq 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $\leq 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organ	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (>1/100, <1/10)	Mindre vanliga (>1/1000, <1/100)	Sällsynta (>1/10 000, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10000)	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			myom, endometrie-cancer	uterus sarkom (framförallt maligna Müllerska blandtumörer)		
Blodet och lymfsystemet		anemi	trombocytopeni, leukopeni, neutropeni,	agranulocytos		
Immunsystemet		överkänslighetsreaktioner såsom urtikaria				
Metabolism och nutrition	vätske-retention		hyperkalce-mi			
Centrala och perifera nervsystemet		sensoriska störningar (inklusive parestesi och dysgeusi), huvudvärk, yrsel, ischemiska cerebro-vaskulära händelser		opticusneurit		
Ögon		katarakt, retinopati		kornea-förändringar, opticus-neuropati		
Hjärtat						QT-förlängning
Blodkär-l	blod-vallningar	tromboemboliska händelser, såsom djup ventrombos, mikrovaskulär trombos och pulmonell emboli				

Andningsvägar , bröstorg och mediastinum			interstitiell pneumonit			
Magtarmkanalen	illamående	kräkningar, diarré, förstoppning	pankreatit			
Lever och gallvägar		stegring av leverenzymerna, fettlever	levercirros	kolestas, hepatit, hepatocellulär skada, leversvikt, levernekros		
Hud och subkutan vävnad	hudutslag	alopeci,	urtikaria	erytema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, pemfigusliknande blåsor, kutan vaskulit, angioödem, toxisk epidermal nekrolys	kutan lupus erythematosus	exacerbation av artrit
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		kramp i benen, myalgi				minskad benskärhet (premenopausal kvinnor)
Reproduktionsorgan och bröstörtel	vaginal blödning, vaginalflytningar	pruritus vulvae, endometrie förändringar inkluderande hyperplasi och polyper		endometrios, ovariala cystor, vaginala polyper		
Medfödda och/eller genetiska störningar					porphyria cutanea tarda	
Allmänna symtom och/eller symptom vid administrering	trötthet	obehag och/eller inflammatoriska liknande besvär i tumörområdet				

		(tumour flare)				
Undersökningar		förhöjda triglyceridh alter				
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer					stråldermatit	

Följande biverkningar har rapporterats i sällsynta fall vid behandling med andra tamoxifenpreparat: Aptitlöshet, trötthet, förstoppning, oro, depression, förvirring.

Om biverkningarna är svåra, är det ibland möjligt att minska dem genom dosreduktion inom rekommenderat dosintervall utan att kontrollen över sjukdomen förloras. Vid Steven- Johnsons syndrom och andra potentiellt fatala hudreaktioner skall om möjligt alla läkemedel utsättas.

Reversibel cystisk ovariesvullnad har observerats hos premenopausala kvinnor som behandlats med 80 mg tamoxifen dagligen.

Ett litet antal patienter med skelettmetastaser har utvecklat hyperkalcemi vid insättandet av behandlingen.

Fall av opticusneuropati och opticusneurit har rapporterats hos patienter som behandlats med tamoxifen och i ett fåtal fall har blindhet förekommit.

Stråldermatit har i mycket sällsynta fall observerats hos patienter som fått tamoxifen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser kan på teoretiska grunder antas ge en ökning av de farmakologiska biverkningarna.

Det förekommer rapporter i litteraturen att tamoxifen givet flera gånger högre än standarddosen kan associeras med förlängning av QT-tiden i EKG.

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering och behandlingen måste vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiöstrogener, ATC-kod: L02BA01

Tamoxifen är en icke-steroid trifenyletylen-baserad substans, som har ett komplext spektrum av östrogen antagonist och agonist-liknande farmakologiska effekter på olika vävnader. Hos patienter med bröstcancer verkar tamoxifen på tumörnivå främst som ett antiöstrogen, vilket hindrar östrogenets bindning till östrogen-receptorn. Hos kvinnor med östrogen receptorpositiva/okända brösttumörer har adjuvant givet tamoxifen signifikant visats minska återfall av sjukdomen och öka 10-årig överlevnad, uppnående en signifikant bättre effekt med 5 års behandling jämfört med 1 eller 2 års behandling. Dessa fördelar tycks i hög grad gälla oavsett ålder, menopausstatus, tamoxifendos och tillägg av kemoterapi. I kliniska studier har tamoxifen också givit vissa effekter på östrogen-receptor-negativa tumörer hos patienter med sjukdomen i såväl tidig som framskriden fas, vilket tyder på att det även finns andra verkningsmekanismer.

I den kliniska situationen ger behandling av postmenopausala kvinnor med tamoxifen en reduktion av total-kolesterol och LDL i storleksordningen 10 - 20%. Det har även rapporterats att behandling av postmenopausala kvinnor med tamoxifen ger en bevarad bentäthet.

CYP2D6-polymorfism kan associeras med variationer i klinisk respons för tamoxifen. Långsamma metaboliserare kan associeras med minskad respons. Konsekvenserna av resultaten för behandling av långsamma metaboliserare av CYP2D6 har inte helt klarlagts (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

CYP2D6-genotyp:

Tillgängliga kliniska data tyder på att patienter som är homozygota för icke-funktionella CYP2D6-alleler kan uppleva minskad effekt av tamoxifen vid behandling av bröstcancer.

Tillgängliga studier har främst utförts på postmenopausala kvinnor (se avsnitt 4.4 och 5.2)

Pediatrisk population

En okontrollerad klinisk prövning utfördes på en heterogen grupp av 28 flickor, i åldrarna 2-10 år, med McCune Albright Syndrom (MAS) som gavs 20 mg tamoxifen 1 gång dagligen i upp till 12 månader. Bland patienterna som under förstudieperioden rapporterade vaginalblödning rapporterade 62 % (13 av 21 patienter) ingen blödning under 6 månader och 33 % (7 av 21) rapporterade ingen vaginalblödning under hela studien. Den genomsnittliga livmodersvolymen ökade efter 6 månaders behandling och fördubblades i slutet av den 1-åriga studien. Trots att detta fynd är i linje med tamoxifens farmakodynamiska egenskaper, har ett kausalt samband inte fastställts. Långtidssäkerhetsdata för barn saknas. I synnerhet har inte tamoxifens långtidseffekter på tillväxt, pubertet och generell utveckling studerats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tamoxifen absorberas snabbt och maximal serumkoncentration uppnås inom 4 - 7 timmar. Uppgift saknas om påverkan på absorption vid födointag. Steady-state koncentration av cirka 300 ng/ml uppnås efter ungefär fyra veckors behandling. Vid terapeutiska koncentrationer är proteinbindningen minst 99%.

Metabolism

Tamoxifen metaboliseras genom hydroxylering, demetylering och konjugering, vilket ger flera metaboliter med liknande farmakologisk profil som tamoxifen och som således bidrar till den terapeutiska effekten.

Tamoxifen metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4 till N-desmetyl-tamoxifen, som metaboliseras vidare av CYP2D6 till endoxifen, som är en annan aktiv metabolit. Hos patienter som saknar enzymet CYP2D6 är koncentrationerna av endoxifen ungefär 75 % lägre än hos patienter med normal CYP2D6-aktivitet. Administrering av starka CYP2D6-hämmare minskar cirkulerande nivåer av endoxifen i liknande utsträckning.

Eliminering

Utsöndring sker främst via feces och halveringstiden för eliminering har beräknats till ca 7 dagar medan huvudmetaboliten, N-desmetyl-tamoxifen, har en halveringstid på 14 dagar. Ännu 2 veckor efter utsättning av preparatet finns mer än 30% kvar i organismen beroende på enterohepatisk cirkulation av hydroxylerade metaboliter.

Pediatrisk population

I en klinisk prövning där flickor, i åldrarna 2-10 år, med McCune Albright Syndrom (MAS) gavs 20 mg tamoxifen 1 gång dagligen i upp till 12 månader, sågs en viktsberoende minskning av clearance vilket medförde en ökning i exponering hos barn jämfört med vuxna. Begränsade data tyder på att AUC-värden vid steady state är i medeltal 50 % högre hos de yngsta patienterna (2-6 år) jämfört med vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Tamoxifen har prövats kliniskt i mycket stor omfattning. All relevant information för förskrivaren återfinns i övriga delar av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Magnesiumstearat, natriumstärkelseglykolat, povidon, mikrokristallin cellulosa, potatisstärkelse, laktosmonohydrat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/Alu/PVC-Aluminiumblister

Förpackningsstorlekar: 14, 20, 21, 28, 30, 35, 40, 42, 50, 56, 60, 63, 91, 98, 100, 105 eller 110 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22236

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2006-12-20/2011-12-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-29